第十章　殺菌劑抗藥性

楊秀珠
臺灣省農業藥物毒物試驗所

緒言

殺菌劑抗藥性一直爲病害防治之困擾問題之一，當田間藥效不彰時，雖影響之原因極多，然第一項被懷疑者多爲抗藥性。由於藥劑之長期使用，造成敏感性菌株族群逐漸消退，抗藥性菌株得到更大的生存空間，促使問題有增無減，更隨著藥劑之專一性增加，導致抗藥性之產生更爲普遍。國外有關植物病原真菌之抗藥性研究起步較晚，雖無法與昆蟲抗藥性研究成果相提並論，但近年來已有逐漸被重視之趨勢，尤以灰黴病病原菌抗藥性之研究爲甚。抗藥性之研究一般均著重於抗藥性之成因、植物病原菌之抗藥性、抗藥性之風險評估、抗藥性之監測與管理及抗藥性之預防，其中僅抗藥性之預防可於田間實際應用，餘者均爲學理之研究。事實上，若對農藥透徹了解後，能合理且正確施用農藥，則抗藥性產生之概率微乎其微，除人爲應用外，環境因子對抗藥性之發生與表現亦扮演極重要之角色，因而如何培養綜合管理之理念，應用多方防治策略以降低病害發生，進而減少農藥施用量，方爲預防抗藥性發生之良策。

殺菌劑之合理施用

殺菌劑雖可簡單而迅速將病害加以防除，但亦有其限制因子外，更引發其他之問題，包括如何對症用藥發揮最大藥效、施藥方法、使用後之抗藥性問題、藥害問題以及農藥之安全性與對環境之污染情況。

一、對症用藥，發揮最高藥效：

殺菌劑之種類繁多，針對不同之作用機制，各有其特殊之防治對象，若未對症用藥，除無法發揮藥效外，同時易造成浪費及環境污染，因此施藥前，宜將病害詳加診斷後，再依據病害之特徵及病害發生之環境因子等因素，選用合適之藥劑，訂定可行之藥劑使用策略，依此策略進行藥劑防治，若發現缺點時，再加以修正，以發揮藥劑之最高藥效。

二、正確之施藥方法：

藥劑之施用方法可直接影響其藥效，一般以稀釋液噴施植株、浸種及拌種、土壤灌注、及將粒劑條施於土壤中最爲普遍之施用方式。使用前宜依據病害種類及藥劑之特性，訂定可行而有效之施用方式。爲預防種子、種球及其他繁殖體帶菌，栽植前多數農民往往先行藥劑浸漬種後再行栽植，如此一來，雖可防治部份病害，然易於操作過程中因互相碰撞而製造大量傷口，若不幸其中部份組織已感染病毒病，則反而導致人爲接種病毒，遭受之損失更大；甚至因藥劑使用不當，不但無法事前殺菌以保護繁殖體，反而因浸種成爲人爲之大量接種，故不可不慎。爲防患此現象之發生，選用浸種處理時，應慎重選擇藥

劑。不同劑型農藥施用方式不同，一般可濕性粉劑、乳劑、水分散性粒劑多爲稀釋後噴施，粒劑則常爲緩效性而施用於土壤，薰煙劑則爲空間薰蒸滅菌用，故使用前，宜詳閱說明書，充分了解農藥之性質後，依其施用方法施藥。至於濃度，爲左右藥效之關鍵因子，濃度過低(即稀釋倍數太高)，藥量不足，往往無法發揮藥效；亦不可任意提高濃度，以免藥害或抗藥性發生；至於混合使用時，更需慎重，以免造成不必要之損失。

三、抗藥性：

藥劑經長期使用均會導致抗藥性產生，但合理使用藥劑可延緩抗藥性產生，因此不斷篩選新的防治藥劑、製訂抗藥性管理策略，擬定藥劑輪流使用或混合使用方針，再配合其他防治策略，可有效延緩抗藥性之產生。

四、避免藥害發生：

藥害爲藥劑使用不當時之後遺症，一般常發生於不正確施用或混合使用時，但施用僞劣農藥則無可避免地極易導致藥害發生，故不可不慎。

五、農藥之安全性及對環境之污染：

農藥雖可有效防治植物病害，但使用不當亦會危害使用者之安全，長期不當使用除影響植株之正常生長外，農藥易累積於使用者體內，當超過高容許量時，有可能引發中毒症狀，嚴重影響使用者之健康。此外，大量施用農藥亦會造成環境之污染，因此適時適量及對症用藥可減少農藥之使用量，降低對環境之污染。

抗藥性

一、抗藥性(resistance)之定義

所謂抗藥性，係指藥劑經一段時間且正確之使用後，可誘導植物病原菌產生穩定之變化，致使植物病原菌對藥劑之敏感度降低，因而造成藥效明顯降低之現象，稱之爲抗藥性，若在實驗室以人工誘導產生之抗藥性，稱爲室內抗藥性(laboratory resistance)，而在田間發生之抗藥性則稱爲田間抗藥性(field resistance)；因不同藥劑之作用點不同，故抗藥性之反應亦不同，依此抗藥性可分爲多重抗藥性(multiple resistance)、交互抗藥性(cross resistance)及負交互抗藥性(negatively cross resistance)。

(一) 多重抗藥性：植物病原菌對兩種或兩以上之藥劑產生抗藥性，並且對不同藥劑之抗藥性分別由不同之遺傳因子決定時，稱爲多重抗藥性。

(二) 交互抗藥性：植物病原菌同時對兩種或兩種以上之藥劑產生抗藥性，且抗藥性之表現由同一遺傳因子決定時，稱爲交互抗藥性。

(三) 負交互抗藥性：植物病原菌對某一藥劑產生抗藥性時，決定抗藥性之同一遺傳因子，同時促使該菌對另一種藥劑之敏感增加，此類抗藥性稱爲負交互抗藥性。

二、植物病原真菌抗藥性之發生現況

一般認爲殺菌劑之選汰壓力爲造成抗藥性之主要因素，而事實上影響抗藥性實際發生之關鍵因子共包括四項，分別爲一、抗藥性菌株之抗藥能力：若抗藥性菌株之抗藥能力衰退，則抗藥性降低；二、大量產胞而造成重複感染之病原菌較土壤傳播性病原菌易產生抗藥性；三、殺菌劑之選汰壓力；以及四、環境因子：包括適合病害發生之氣候、未曾接觸農藥之敏感性菌株引進之比率及數量等。植物病原真菌之抗藥性發生最直接之因素爲藥劑，往往在新藥上市使用一段時間後陸續出現抗藥性問題，因此無新藥劑之開發銷售，則無新的抗藥性菌株出現。

臺灣有關植物病原真菌抗藥性之研究起步較晚，因此研究報告亦較少，最早之報告出現於 1981 年之植物保護學會會刊，內容爲柑桔綠黴病(*Penicillium italicum*)對免賴得(Benomyl)之抗藥性研究，以後逐漸有菊花白銹病(*Puccinia horiana*) 對 嘉 保 信 (oxycarboxin) 、 葡 萄 晚 腐 病 (*Colletotrichum gloeosporioides*)對滅絞(Mon)、大富丹(Difolatan)、免賴得、撲克拉錳(Prochloraz)；炭疽病菌(*Glomerella cingulata*)對 Benzimidazole ；萵苣灰黴病(*Botrytis cinerea*)對 Dicarboximide ；灰黴病對甲基多保淨(Thiophanate-methyl)以及水稻紋枯病(*Rhizoctonia solani*)對有機砷(Arsenic acid)及維利黴素(Validacin)等之抗藥性研究。

三、抗藥性之成因

植物病原菌抗藥性之成因可分爲遺傳變異性(mutation)及環境適應性(adaptation)。遺傳變異性可因藥劑之刺激而造成，亦可因變異菌原已存在於族群中，當藥劑大量使用時，敏感性菌株逐漸被陶汰後，抗藥性菌株之生存競爭逐漸減少，而得以大量繁殖，進而取代原來之族群而成優勢。抗藥性的表現可由單一遺傳因子(major gene)控制，亦可由多因子(polygenic gene)控制，二者之表現不同，由單一因子控制之抗藥性爲非連續性之抗藥性，出現之頻率相當不穩定，藥劑在此類抗藥性之表現爲一選汰作用，當族群中之抗藥性菌株漸增加而達優勢時，該藥劑之防治效果不佳。由多因子控制之抗藥性則爲連續性，當抗藥性產生時，其出現頻率相當穩定、持續不斷增加，族群中菌株之分布呈常態分布，使用藥劑後之族群與未使用藥劑之分布可互相重疊，其中使用藥劑後之族群敏感度顯著降低，此類抗藥性產生後，若增加藥劑之使用量，可增進藥劑之防治效果。

另一類抗藥性產生之原因爲環境適應性，當環境中之藥劑濃度逐漸增加時，植物病原菌對該藥劑之忍受性亦漸增加，致使藥效逐漸降低，當該藥劑停止使用後，抗藥性會逐漸減緩，藥效亦逐漸提高。

四、抗藥性之抗藥機制

一般殺菌劑對病原菌之作用點分別爲細胞壁(Cell wall)、呼吸作用(respiration) 、 Adenosine deaminase 、 Microtubules 、內質網(Endoplasmic reticulum)、細胞膜(Cytoplasmic membrane)、蛋白質合成(Protein synthesis)、 RNA 合成酵素(RNA polymerase)、核酸合成(Nucleic

acid synthesis)，藥劑之作用機制除有效抑制上述生化反應外，亦可增進此類生化反應，與藥劑之種類及植物病原真菌之種類有極密切之關係，因此當遺傳因子變異而產生抗藥性時，大多數乃改變植物病原菌之正常生化反應所致。

植物病原菌抗藥性之作用機制可間略歸納爲下列數種：(一) 降低殺菌劑與其作用點間之親和力；(二) 降低殺菌劑之運輸能力及增強殺菌劑之流釋能力；(三) 解毒作用；(四) 喪失將殺菌劑轉換成有毒物質之能力；(五) 補償作用，如增加病原菌產生酵素之能力；(六) 改變代謝產物之形成過程，其他如改變細胞壁之滲透能力等，均可改變殺菌劑於植物病原菌細胞內之正常作用而出現抗藥性之現象。

五、抗藥性之測定與監測

抗藥性之監測工作主要在於了解抗藥性發生之可能、田間實際發生情形、以及其擴展性，進而進行抗藥性之管理、訂定預防策略，以期有效降低其發生概率。因此依據 Brent, K. J. 1988 年之專文，殺菌劑之抗藥性監測主要之目的及重點在於下列幾項重點：(一) 探討抗藥性產生之可能性；(二) 預測抗藥性問題之產生；(三) 測定抗藥性管理策略；(四) 探知抗藥性之進展；(五) 協助地區性使用殺菌劑之選擇；及時行(六) 抗藥性之基礎研究。

抗藥性監測基準點之訂定：在進行抗藥性監測工作前，需先訂定抗藥性監測之基準點(Baseline)，以期有效而精確的監測抗藥性之實際發生狀況，其訂定之原則大約遵循下列二原則：一、藥劑於田間施用前，依據藥劑之特性及防治對象進行室內及田間試驗結果，建立不同防治對象之抗藥性基準點；二、依不同藥劑種類訂定不同之基準，因此其基準點之訂定隨植物病原真菌之種類及藥劑之不同而有差異，一般較常採用者有訂定濃度標準、訂定 MIC 值、菌落形態變化及測定 EC_{50} 之比率等。

抗藥性測定：抗藥性基準點訂定後即可進行抗藥性測定，較常採行之方法爲測定藥劑對胞子發芽之抑制力、對發芽管伸長之抑制力、對菌絲生長之抑制力及發病率之抑制作用；然對於絕對寄生菌無法於人工培養狀況下進行試驗者，如白粉病、銹病及露菌病等，則僅能於寄主植物上測定。目前生物技術突飛猛進，應用於農業科技上亦有極顯著之成果，國外研究人員亦已應用生物技術於抗藥性之研究，因此抗藥性之監測已漸趨簡化而迅速。

灰黴病爲世界性病害，尤以低溫地區，於雨季來臨時，無不感受其威脅，因此有關灰黴病抗藥性之報導極多，臺灣地區亦不例外，故多年來定期前往田間，以田間之推薦施用濃度進行抗藥性監測，結果發現灰黴病抗藥性問題普遍存在於田間，茲將測結果列於表 10-1 ，以供用藥之參考。

六、抗藥性之預防

抗藥性研究之最終目的乃在於預防抗藥性產生，以減少因抗藥性所造成之困擾及經營成本，一般常用之預防方法包括下列七項：

(一) 開發新防治藥劑：開發新藥劑以取代已產生抗藥性藥劑，可降低藥劑之選汰壓力，減少因抗藥性產生所造成之藥效降低。

表10-1、灰黴病抗藥性之田間監測結果

年份	不同藥劑之抗藥菌株數					總調查菌株數
	免得克寧	撲滅寧	依普同	免克寧	快得保淨	
80年	13	29	12	22	-	49
81年	23	43	45	68	26	125
82年	24	11	18	11	27	28
83年	27	52	50	48	0	110
84年	26	19	26	21	0	57

(二) 藥劑混合使用：利用兩種或兩種以上不會產生交互抗藥性之藥劑混合使用，可降低藥劑之選汰壓力，而延緩抗藥性之產生(圖 10-1)，經實驗証實 phenylamide 類藥劑與其他藥劑混合使用，可達到抑制抗藥性產生之效果。

(三) 藥劑輪流使用：兩種或兩種以上無交互抗藥性之藥劑輪流使用時，抗藥性產生之機率會相對降低，合理而妥善之藥劑輪流使用方法及原則詳見圖 10-1 。

(四) 藥劑混合及輪流使用策略配合應用：不論藥劑輪流使用或混合使用均可延緩抗藥性產生，若二者交替應用，則預防效果更佳，但應用此策略時，需特殊作用點之藥劑與非特殊作用點者、強效性與非強效者互相配合使用，其配合施用狀況可由圖 10-1 明示。

(五) 改變施用方式、施用時期及有限制的使用：有限制的使用農藥除可減少藥劑之浪費及環境污染，同時可因降低選汰壓力而避免抗藥性之發生。因此訂定藥劑施用策略時，應考慮下列五項原則： 1 、將選汰壓力降至最低； 2 、應多種施用方法互相配合應用，避免單獨、固定而長期施用； 3 、需於早期施用； 4 、宜選擇最適合之時宜、位置施用； 5 、訂定長程施用策略。至於 Phenylamide 類殺菌劑，因應其藥劑特性及施用作用對象，合理而可行之施用策略應符合下列五因素： 1 、作爲預防用而非治療用； 2 、與其他不同作用機制之殺菌劑混合使用； 3 、以噴施爲宜，土壤處理時需採用不同劑型，種子處理時宜混合用藥； 4 、每年或每一生長期以施用 2-4 次爲限； 5 、早期施用或植物生長期施用。

(六) 耕作防治：主要著重於栽培管理方式，可採用之方法極多，包括改變耕作方式(cultural practices)、栽種抗病品種(resistant cultivars)、進行病害預測(forecasting)、降低濕度及增加株距等。於栽培介質中添加吸水，將土壤中過多之水分吸收，可降低土壤含水量，並因減少蒸發量而降低空氣中之相對濕度，因而可降低麗格海棠灰黴病之發生，此時藥劑灌注與否，對發病率已無影響，詳見表 10-2 。至於定期灌注賀格蘭營養液，可促進植株之生長，增加其抵抗力，因此灰黴病之發病率亦相對降低，詳見表 10-3 。而利用生物防治、微生物製劑以取代化學藥劑亦不失爲預防抗藥性產生之良策。

混合使用

S+M⟶ S+M⟶ S+M⟶ S+M⟶ S+M　M需為強藥效之藥劑

S+S'⟶ S+S'⟶ S+S'⟶ S+S'⟶ S+S'　S和S'必需為不同作用點之藥劑

輪流使用

M ⇢ S ⟶ M ⟶ S ⟶ M　S 必需為重要使用藥劑

M ⟶ S ⟶ M ⟶ M ⟶ M　若S為短效性藥劑，效果更佳

混合使用與輪流使用互相配合

S+M⟶ M ⟶ S+M⟶ M ⟶ M　當病害及抗藥之壓力極大時，

S+M⟶ M ⟶ S'+M⟶ M ⟶ M　S及S'必需具相當特殊之藥效

S+M⟶ M ⟶ M ⟶ M ⟶ M

S = 單作用點之殺菌劑，產生抗藥性之風險高

S'= 單作用點之殺菌劑，但與S無交互抗藥性

M = 多作用點之殺菌劑，產生抗藥性之風險低

圖10-1、藥劑混合使用或輪流使用之施用模式

（七）定期進行抗藥性監測，隨時掌握最新資訊，可充分了解抗藥性於田間實際發生狀況，隨時掌握先機，進行上述之預防措施，以降低抗藥性之發生。

表10-2、栽培介質添加吸水及藥劑處理對麗格海棠灰黴病發病之影響

處　　理	發病率(%)	
	11/19/'94	1/18/'95
吸水	2.56	0.87
吸水＋50%依普同可濕性粉劑1500倍	8.41	0.64
吸水＋75%快得保淨可濕性粉劑 500倍	4.69	0.88
吸水＋50%克氯得可濕性粉劑 2000倍	9.12	0.29
吸水＋50% Saphire WG 2000倍	7.91	0.19
吸水＋Kuf-6201 EC 1000倍	4.15	0.28
對照：吸水，無藥劑處理	5.45	2.03
對照：無處理	1.47	11.79

表10-3、控制養分對麗格海棠灰黴病發病之影響

處　　理	發病率(%)		
	11/ 9/'94	12/21/'94	1/ 4/'95
賀格蘭營養液	3.1	0.93	5.09
加格蘭營養液不加鈣鹽	7.8	1.87	1.80
對照：無處理	20.2	10.70	10.05

結語

植物病原真菌之抗藥性問題涵蓋相當廣泛，舉凡藥劑使用後之藥效消退情形均與抗藥性之發生息息相關，而抗藥性研究之最終目的在於預防抗藥性之發生，而每一研究方向均扮演互動關係，如何相互配合使用而達到預防抗藥性產生之目的，實爲極高之境界，非投以大量人力、物力配合長期研究無法達成。而目前科技日新月異，加以生物技術突飛猛進，如何配合應用，於植物栽培過程中增進其抗病性，以降低農藥使用量，則可相對降低抗藥性之發生。若能採用非農藥之防治方法，更可降低抗藥性於無形。